

(54) BIOTIN ESTER AND SKIN OINTMENT AND HAIR TONIC USING THE ESTER

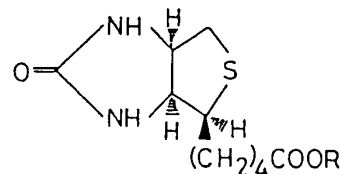
- (11) 2-96581 (A) (43) 9.4.1990 (19) JP
 (21) Appl. No. 63-245186 (22) 29.9.1988
 (71) SHISEIDO CO LTD (72) TOMOMI OKAZAKI(7)
 (51) Int. Cl.⁵ C07D495/04, A61K7/00, A61K7/06, A61K31/415

NEW MATERIAL: A biotin ester of the formula (R is 5-20C straight chain saturated or unsaturated alcohol, 5-24C branched alcohol, 5-30C alicyclic alcohol, pyridinemethanol or the alcohol residue of dl- α -tocophenol).

EXAMPLE: Biotin n-octyl ester.

USE: Useful an active integrated for skin external agents preventing and improving skin irritations for hair tonics used for preventing and treating alopecia. Biotin accelerates the synthesis of fatty acids and cholesterol in living bodies and exhibits various useful physiological functions such as the growth acceleration of hair, the dissolution of the compound of formula I in water, oil, etc., is bad. The compound of the formula improves the solubility thereof without damaging the pharmacological action thereof.

PREPARATION: For example, biotin is esterified in the presence of a catalyst in a non-reactive solvent such as benzene while azeotropically removing the by-produced water, thereby providing the compound of formula I.

**(54) β -LACTAM DERIVATIVE**

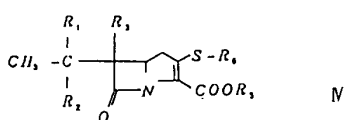
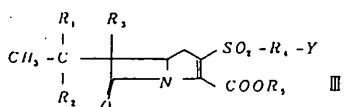
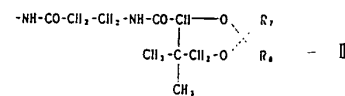
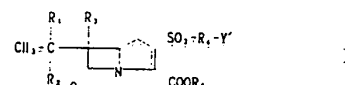
- (11) 2-96582 (A) (43) 9.4.1990 (19) JP
 (21) Appl. No. 64-199349 (22) 2.8.1989
 (71) SANRAKU INC (72) TAKEO YOSHIOKA(4)
 (51) Int. Cl.⁵ C07D499/88

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I (R_1 represents H or methyl; R_2 represents H, (protected) OH or (protected) hydroxymethyl; R_3 represents H or forms single bond together with R_1 ; R_4 represents $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$; R_5 represents ester residue; Y' represents protected amino; provided that Y' represents formula II (R_7 and R_8 represent H, lower alkyl, phenyl, etc.) when R_1 and R_3 represents H, R_2 represents (protected) OH and R_4 represents $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$).

EXAMPLE: Benzyl 3-(2-acetamino)ethylthio-6-ethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-ene-2-carboxylate-sulfone.

USE: An anti-bacterial agent against Gram-positive and Gram-negative bacteria.

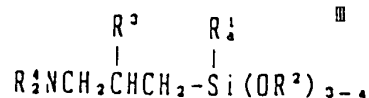
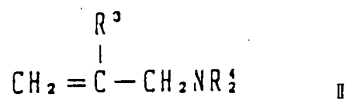
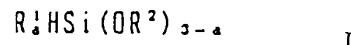
PREPARATION: A compound expressed by formula III (Y represents protected amino) is reacted with a thiol compound expressed by the formula $R_6\text{-SM}$ (R_6 represents H or monovalent organic group) to afford a compound expressed by formula IV.

**(54) PRODUCTION OF AMINOALKYLALKOXYSILANE**

- (11) 2-96583 (A) (43) 9.4.1990 (19) JP
 (21) Appl. No. 63-246097 (22) 30.9.1988
 (71) TOSHIBA SILICONE CO LTD (72) KEIJI KABETA(1)
 (51) Int. Cl.⁵ C07F7/18, B01J31/22, C07B61/00

PURPOSE: To industrially advantageously obtain the subject compound while increasing a γ/β isomer ratio of reaction product by reacting a specific silane compound with a specific allylamine in the presence of a specific rhodium complex catalyst.

CONSTITUTION: A silane compound expressed by formula I (R_1 and R_2 represents 1-6C alkyl; a is 0-2) (example; triethoxysilane) is reacted with an allyl-amine expressed by formula II (R^3 represents H or 1-6C alkyl; R^4 represents H, 1-10C alkyl, 1-10C alkenyl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ or (substituted) phenyl) in the presence of (A) an N- and/or S-containing heterocyclic compound and a rhodium complex catalyst or (B) a rhodium complex catalyst having the N- and/or S-containing heterocyclic compound as a ligand (example; bis-(norbornadiene)rhodium (I) tetrafluoroborate) to afford the objective compound expressed by formula III.



⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-96581

⑬ Int. Cl.⁵

C 07 D 495/04
A 61 K 7/00
7/06

識別記号

1 0 3

D

庁内整理番号

7431-4C
7306-4C
8314-4C※

⑭ 公開 平成2年(1990)4月9日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全13頁)

⑮ 発明の名称 ビオチンエステル及びそれを用いた皮膚外用剤、養毛料

⑯ 特 願 昭63-245186

⑰ 出 願 昭63(1988)9月29日

⑱ 発 明 者 岡 崎 具 視 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

⑲ 発 明 者 藤 沼 好 守 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

⑳ 発 明 者 真 柄 綱 夫 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

㉑ 発 明 者 横 井 時 也 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

㉒ 出 願 人 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号

㉓ 代 理 人 弁理士 岩橋 祐司

最終頁に続く

明 細 書

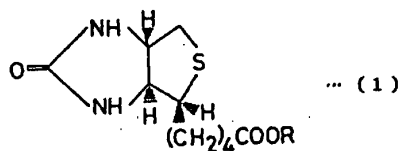
(3) 請求項1記載のビオチンエステルを含むことを特徴とする養毛料。

1. 発明の名称

ビオチンエステル及びそれを用いた皮膚外用剤、養毛料

2. 特許請求の範囲

(1) 下記一般式(1)



(式中Rは、炭素数5～20の直鎖飽和又は不飽和アルコール、炭素数5～24の分枝アルコール、炭素数5～30の脂環式アルコール、ビリジンメタノール、dl-α-トコフェロールのアルコール残基である)で示されるビオチンエステル。

(2) 請求項1記載のビオチンエステルを含むことを特徴とする皮膚外用剤。

3. 発明の詳細の説明

[産業上の利用分野]

本発明は溶解性の改良されたビオチンエステル及びそれを用いた皮膚外用剤、養毛料に関する。

[従来技術]

ビオチン(D-シス-ヘキサヒドロ-2-オキソ[3,4-d]イミダゾール-4-カルボ酸)は、生体において脂肪酸、コレステロールの合成を促進し、また毛髪の成長を促進する等各種有用な生理機能を有しており、医薬品として、又化粧品、養毛料等の重要な有効成分として注目されている。

しかしながら、ビオチンは前述したような重要な薬理作用を有するにもかかわらず、水、油等に対する溶解性が悪く各種製品への配合量が制限されている。

このため、例えば外用剤、特に肌あれの防止及

び改善を目的とした皮膚外用剤においては、従来十分な量のビオチンを配合することができず、ヘチマエキス、ブラセンタエキス等の抽出エキス、マルメロ等の天然高分子、コラーゲン等の蛋白質、キチン等の多糖類、アルギニン等の単体アミノ酸、ビタミンE等の皮膚賦活剤、あるいはグリセリン等の保湿剤が主に用いられている。

また、養毛料においてもやはり十分なビオチンを配合することができないため、ビタミンE等のビタミン類、セリン、メチオニン等のアミノ酸類、アセチルコリン誘導体等の血管拡張剤、紫根エキス等の抗炎症剤、エストラジオール等の女性ホルモン剤、セファランチン等の皮膚機能亢進剤等が主に配合され、脱毛症の予防及び治療に用いられている。

[発明が解決しようとする課題]

従来技術の問題点

ところが、前述したようにビオチンは各種薬理作用を有し医薬品、医薬部外品あるいは皮膚外用

剤、養毛料等の有効成分として注目されながらも、その水あるいは油への溶解性の悪さから結晶の析出等を生じ易く、配合上の制限をうけ、また経皮吸収性が悪く、たとえ皮膚外用剤、養毛料に微量配合されたとしても十分な効果を得ることができないという問題点があった。

しかも、従来の皮膚外用剤にあつては、肌あれの防止及び改善に用いられてきた物質は、皮膚水分量の少ないことに起因する肌あれの防止及び改善を対象に使用されており、皮脂量の改善についてはほとんど考慮されておらず、十分な効果を得ることができないという問題点を有していた。

さらに、従来の養毛料では、フケ、痒み、抜毛等の予防及び改善、発毛や育毛を促すという上でいまだ満足すべき効果を得ていないという問題点があった。脱毛症は種々の原因で起こり得るが、結果的には毛の正常な成長が行なわれないままに休止期(Telogen)の状態に達する為に、剛毛が軟毛化し、やがて脱毛症に移行するものと考えられ、これを有効に防止あるいは治療する養毛料の

開発が特に望まれていた。

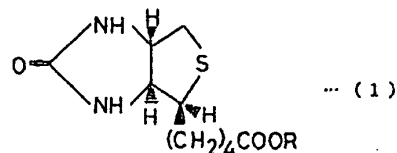
発明の目的

本発明は前記従来技術の問題点に鑑みなされたものであり、その目的はビオチンの薬理作用を害することなくその溶解性を向上し、各種医薬品、医薬部外品、化粧品等への適量の配合を可能とするビオチンエステル、及び該ビオチンエステルを含む肌あれ防止及び改善効果に優れた安全な皮膚外用剤、養毛効果に優れた養毛料を提供することにある。

そこで本発明者等は、油性基剤に対する溶解性の向上を図るため、種々のビオチンエステルについて鋭意研究を進めた結果、本発明にかかる新規なビオチンエステルを見出し、それを含む皮膚外用剤、養毛料と共に本発明を完成するに至った。

[課題を解決するための手段]

すなわち、請求項1記載の発明は一般式(1)



(式中Rは、炭素数5～20の直鎖飽和又は不飽和アルコール、炭素数5～24の分枝アルコール、炭素数5～30の脂環式アルコール、ビリジンメタノール、d l-α-トコフェロールのアルコール残基である)で示されるビオチンのエステルである。

請求項2記載の発明は、前記ビオチンエステルを含むことを特徴とする皮膚外用剤である。

請求項3記載の発明は、前記ビオチンエステルを含むことを特徴とする養毛料である。

以下、本発明の構成について詳述する。

ビオチンエステル

まず、本発明にかかるビオチンエステルの合成原料として用いられるアルコール類について説明

する。

炭素数5～20の直鎖飽和又は不飽和アルコールとは、例えばペンチルアルコール、ヘキシルアルコール、オクチルアルコール、ノニルアルコール、デシルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、パルミチルアルコール、ステアシルアルコール、エイコサノール、オレイルアルコール等が挙げられる。

炭素数5～24の分枝アルコールとしては、2-メチル-1-ブタノール、2, 2-ジメチル-1-ブタノール、2-エチルブタノール、3, 3-ジメチル-1-ブタノール、2-エチルヘキサノール、2, 6-ジメチル-4-ヘプタノール、3-デカノール、2-ヘプチルウンデカノール、5, 7, 7-トリメチル-2-(1, 3, 3-トリメチルブチル)-オクタノール、2-オクチルドデカノール、2-デシルテトラデカノール等を挙げることができる。

また、炭素数5～30の脂環式アルコールとしては、例えばシクロペンタノール、シクロヘキサ

ノール、シクロヘプタノール、コレスタノール、コレステロール、スチグマスタノール、スチグマステロール、 α -シトステロール、 β -シトステロール等があり、いずれのアルコール類も規定された炭素数の範囲内であれば使用することができる。ビリジンメタノールには、3種類の異性体が存在するが、いずれを用いてもよい。

次に本発明にかかるビオチンエステルの合成法について説明する。

本発明の化合物の合成は、①酸性触媒を用いるエステル化、②ビオチンの反応性誘導体を用いるエステル化が好ましいが、他の公知のエステル化法でも合成することができる。

次に主な合成法について更に詳しく説明する。

①酸性触媒を用いるエステル化法

ベンゼン、トルエン、キシレン等の非反応性の溶剤を用いて、反応水を共沸除去しつつエステル化を行なう方法である。

触媒としては、塩化水素、硫酸、p-トルエンスルホン酸等が用いられるが、好ましくは、ベン

ゼン沸騰下p-トルエンスルホン酸を用いて行なうのがよい。このエステル化法は、主に直鎖状アルコール、分枝アルコール、不飽和アルコールのビオチンエステルを合成するのに適している。

②ビオチンの反応性誘導体を用いるエステル化法

ビオチンの反応性誘導体としては、ビオチンクロライド、ビオチン混合無水物等を用いることができるが、ビオチンクロライドを用いる方が好収率で目的物を得ることができる。ビオチンクロライドは、チオニルクロライドに室温でビオチンを溶解し、過剰のチオニルクロライドを減圧留去することにより、合成することができる。

クロロホルム、ジクロルメタン、テトラクロルエタン等の溶剤中で、ビオチンクロライドと上記アルコールを50℃～65℃で0.5時間～2時間反応することによりエステルを得ることができる。溶剤としてビリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を用いると室温で反応が進行する。1～1.5当量のチオニルクロライドを用いれば、過剰のチオニルクロライドを留去すること無く直接

エステル化が可能である。

ビオチン混合無水物を用いるエステル化法では、ジメチルホルムアミド溶剤中、クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチル等を用いて-10℃～0℃でビオチン混合無水物を合成し、上記アルコール類を添加することによりビオチンエステルが合成できる。ビオチンの反応性誘導体を用いるエステル化法は、脂環式アルコール、ビリジンメタノール、d- α -トコフェロール等のビオチンエステル合成に適している。

ビオチンエステルを含む皮膚外用剤

前記ビオチンエステルは、ビオチンと比較して各種油性基剤に対する溶解性が格段に改善されており、皮膚外用剤に安定に配合することが可能となった。

ビオチンエステルの配合量は、皮膚外用剤全量に対して0.001～5.0重量%好ましくは0.1～3.0重量%である。

0.001%未満の配合では充分な肌あれ防止

効果等を得ることができず、5.0%を越えるとコスト的に不利である。

本発明の皮膚外用剤は、一般の皮膚外用剤に配合される通常の成分、例えば、油分、水、界面活性剤、保湿剤、低級アルコール、増粘剤、キレート剤、色素、防腐剤、香料等を必要に応じて適宜配合することができる。

なお、本発明にかかる皮膚外用剤は、皮膚に使用するものを広く指し、例えば化粧水、乳液、クリーム、パック等のフェーシャル化粧料やファンデーション等である。

ビオチンエステルを含む養毛料

前記ビオチンエステルは、前述したようにビオチンと比較して各種油性基剤に対する溶解性が格段に改善されており、養毛料にも安定に配合することが可能となった。

ビオチンエステルの配合量は養毛料全量に対して0.001~5.0重量%、好ましくは0.1~3重量%である。

ど外皮に適用できる性状のものであればいずれでもよい。

本発明の養毛料は、非常に優れた養毛効果を有し、副作用を有さず安全性の高いものである。

[実施例]

次に実施例により、本発明をさらに詳細に説明する。

なお、本発明はこれによって限定されるものではない。また配合量は重量%で示している。

ビオチンエステル

まず、本発明にかかるビオチンエステルの具体的な合成法について説明する。

実施例1 ビオチン-n-オクチルエステルの合成

ビオチン2.0g、n-オクタノール20ml、無水ベンゼン30ml、p-トルエンスルホン酸0.5gの混合物を、生成水を系外に除去しつつ

0.001%未満の配合では充分な養毛効果等を得ることができず、5.0%を越えるとコスト的に不利である。

本発明にかかる養毛料には、ビオチンエステルの他、ビタミンE、パントテン酸及びその誘導体等を同時に配合してもよい。

さらに、ヒノキチオール、ヘキサクロロフェン、フェノール、ベンザルコニウムクロライド、セチルビリジニウムクロライド、ウンデシレン酸、トリクロルカルバニリド及びビチオール等の抗菌剤、ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジル、塩化カルプロニウム等の血流促進剤、メントール等の清涼剤、サリチル酸、乳酸及びそのアルキルエステル等の薬剤、オリーブ油、スクワラン、流動パラフィン、イソプロピルミリスレート等の油分、その他界面活性剤、色素、香料、酸化防止剤、紫外線吸収剤、エタノール、水、保湿剤、増粘剤等が本発明の効果を損わない範囲で適宜配合することができる。

本発明の養毛料の性状は、液状、乳液、軟膏な

還流下に6時間加熱攪拌する。反応液は次第に均一に溶解してくる。反応終了後室温まで冷却し、ベンゼン50mlを加える。ベンゼン溶液を3%炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて水でよく洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。ベンゼンを減圧下に留去すると残渣は固化する。

99.5%エタノールで2回再結晶することにより無色のビオチン-n-オクチルエステル2.2gが得られる。

収率は73.3%、融点は118.5-119℃、IR $\bar{\nu}$ (KBr)は3250、1730、1705 cm^{-1} である。

実施例2 ビオチン-オレイルエステルの合成

ビオチン2.4g、オレイルアルコール5.4g、無水ベンゼン100ml、p-トルエンスルホン酸0.7gを混合し、生成水を系外に除去しつつ還流下に6時間加熱攪拌する。

反応終了後、室温まで冷却し、不溶物を濾去する。反応液に酢酸エチル100mlを加え、3

%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、続いて水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。

減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、メタノール-酢酸エチル(5:95)混液で溶出させると無色バイオチン-オレイルエステル2.3g(収率46.9%)が得られる。

融点は120~121℃、IR $\bar{\nu}$ (KBr)は3200、1730、1700 cm^{-1} である。

実施例3 ビオチン-2-デシルテトラデシルエステルの合成

バイオチン2.4gをテトラクロロエタン10mlと混合し、攪拌しながらチオニクロライド1.4gのテトラクロロエタン5ml溶液を添加する。攪拌しながら温度を60~65℃に上げ、同温度で更に2時間攪拌を続ける。

その後、反応液を室温までに冷却し、2-デシルテトラデシルアルコール3.6gのテトラクロロエタン20ml溶液を添加し再度60~65℃

で2時間加熱攪拌する。室温に冷却した後、3%炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。

溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにかけ、メタノール-クロロホルム混液(3:97)で溶出すると4.1g(収率70.7%)のバイオチン-2-デシルテトラデシルエステルが得られる。

融点は102~103℃、IR $\bar{\nu}$ (KBr)は3200、1735、1705 cm^{-1} である。

実施例4 ビオチン- β -シトステリルエステルの合成

バイオチン2.4g、チオニクロライド1.4g、 β -シトステロール4.2gを用い、実施例3と同様に反応を行ない、2.8g(収率43.8%)の β -シトステリルエステルを得る。

融点は176~177℃、IR $\bar{\nu}$ (KBr)は3230、1730、1695 cm^{-1} である。

実施例5 ビオチン-ビリジーン-4-メタノールエステルの合成

バイオチン2.4g、チオニクロライド1.4g、ビリジーン-4-メタノール1.1gを用いて実施例3と同様に反応し処理する。

生成物をメタノール-クロロホルム(1:9)混液、続いてメタノール-クロロホルム(2:8)混液を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し精製すると、1.4gのビリジーン-4-メタノールエステル(収率42.4%)が得られる。

融点は118~119℃、IR $\bar{\nu}$ (KBr)は3210、1735、1690、1605、1560 cm^{-1} である。

実施例6 ビオチン-ビリジーン-3-メタノールエステルの合成

バイオチン2.4g、トリエチルアミン2.02gをジメチルホルムアミド160mlに溶解し、-9℃に冷却する。同温度で攪拌下にクロル炭酸

イソブチル1.82gを徐々に滴下する。更に同温度で20分間攪拌した後、ビリジーン-3-メタノール1.6gのジメチルホルムアミド溶液を滴下し、1時間攪拌後、徐々に温度を上げて室温で24時間攪拌する。反応終了後不溶物を濾去し、減圧下に溶媒を留去する。残留物を酢酸エチル200mlに溶解し、3%炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥する。

溶媒を減圧留去し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、メタノール-酢酸エチル(15:85)混液で溶出すると無色固体のビリジーン-3-メタノール0.94g(収率28%)が得られる。

融点は93.5~94℃、IR $\bar{\nu}$ (KBr)は3225、1730、1690、1595、1575 cm^{-1} である。

実施例7 ビオチン-d11- α -トコフェロールエステルの合成

表 1

ビオチン2.4g、チオニクロライド1.4g、d l- α -トコフェロール4.3gをテトラクロルエタン中で実施例3と同様に反応及び処理し、メタノールクロロホルム(5:95)混液でシリカゲルクロマトグラフィーに付し精製すると無色固体d l- α -トコフェロールエステル4.0g(収率61.5%)が得られる。

なお、実施例6の方法を用いると、得られるエステルは0.9g(収率13.8%)である。

融点は121~122℃、IR $\bar{\nu}$ (kBr)は3200、1745、1690 cm^{-1} である。

以上のようにして得られたビオチンエステルの油性基剤に対する溶解性を次の表1に示す。

(以下余白)

化合物	濃度(%)	溶解性		
		99.5% エタノール	イソオクチル ミリスレート	79%酸ジブチル エステル
本発明化合物				
ビオチン		殆ど不溶	不溶	不溶
n-オクチルエステル	3	○	△	○
オレイルエステル	3	○	○	○
2-デシルテトラデシル エステル	3	○	○	○
β -シトステリル エステル	3	△	△	○
ビリジン-3-メタノール エステル	3	○	○	○
ビリジン-4-メタノール エステル	3	○	○	○
d l- α -トコフェリル エステル	3	○	○	○

○：室温で完全に溶解する。

△：室温でほとんど溶解する。

前記表1より、本発明にかかるビオチンエステ

ルは、ビオチンと比較して油性基剤に対する溶解性が格段に向上していることが理解される。

また、本発明のビオチンエステルはいずれも安定であり、医薬品、医薬部外品、化粧品、養毛料等にも安定に配合することができる。

皮膚外用剤

次に本発明にかかる皮膚外用剤の実施例について説明する。

実施例8、9、10、11

以下、実施例8~11とともに、本発明にかかる皮膚外用剤の肌あれ防止効果について説明する。

次の表IIには各実施例及び比較例の配合が示されている。

(以下余白)

表 II

成分	実施例				比較例
	8	9	10	11	
ステアリアルアルコール	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
ステアリン酸	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
ステアリン酸コレステロール	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
スクワラン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
2-オクチルドデシル アルコール	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
A ポリオキシエチレン (25モル付加)セチルアルコール エーテル	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
グリセリンモノステアリン酸 エステル	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
ビオチンオクチルエステル	2.0	---	---	---	---
ビオチン-オレイルエステル	---	2.0	---	---	---
ビオチンビリジン-3- メタノールエステル	---	---	2.0	---	---
ビオチン-d l- α - トコフェリルエステル	---	---	---	2.0	---
プロピレングリコール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
B 精製水	残 余				

まず、表Ⅱに記載されているB相を加熱し、70℃に保った。これにA相を加え予備乳化後ホモミキサーで均一に乳化し、次いで徐冷してクリーム（実施例8～11、比較例）を調整した。

表Ⅱの実施例8～11の各クリームをパネル（22～32才の女性）5名の顔の右半分に、比較例クリームを顔の左半分に一日2回、連続2ヵ月間塗布した。

試験終了後に顔の左右両方の塗布部の肌を皮膚インピーダンスとレプリカ法により測定し、皮膚のしっとり感ときめこまやかさを観察した。

皮膚インピーダンスは、増田等の考案した高周波による抵抗容量測定装置を用いた。

これは、3.5MHzの高周波電流発生装置と抵抗、容量の検出計を一括に含んだ本体部、それに1cmの長さのコード、その先端に付帯した円筒状電極からなっている装置である。電極は同心円状で直径1mmの中心電極と1.5mmの距離にある内径4mm外周電極よりなっていて、電極を皮膚に当てると高周波がそれを介して流れるが、数 μ A

の単位のものでパネルは何の不快感も感じない。この電極を被検出部に軽く触れると、1秒以内に一定値まで抵抗が急上昇する。

この抵抗の逆数はコンダクタンス（Conductance）と呼ばれ、単位は μ びで表している。このコンダクタンスは皮膚表面の水分含量とほぼ比例関係にあり、更に皮膚は水分含量の多いほど皮膚のしっとり感の良いと判断されることから、コンダクタンスの増加で皮膚のしっとり感を数値的に評価することにした。

表Ⅲは実施例8～11にかかるクリームを使用したパネルの顔面での皮膚インピーダンスにおけるコンダクタンスを、比較例にかかるクリームの使用パネルの顔面使用部位と比較したものである。

ビオチンエステル2%を添加したクリームを使用したパネルの使用部位（右顔面）のコンダクタンスは、上記比較例のクリームを使用したパネルの顔面での使用部位よりも有意に高い数値として得られることが理解される。そして、このことは皮膚に対して、よりしっとり感を与えるクリーム

であることを示している。

表 Ⅲ

	パネル 番号	右顔面のコンダクタンス (μ び)	左顔面のコンダクタンス (μ び)
実施例8	1	111	14
	2	108	14
	3	96	13
	4	101	14
	5	105	12
実施例9	6	123	11
	7	131	14
	8	120	13
	9	103	10
	10	114	14
実施例10	11	133	15
	12	130	12
	13	132	11
	14	137	13
	15	132	14
実施例11	16	130	13
	17	123	13
	18	118	14
	19	126	14
	20	133	14

同様にして全パネルのコンダクタンスを測定した。

ビオチンエステル2%を添加したクリームを使用したパネルの右顔面のコンダクタンスと、比較例のクリームを使用した左顔面のコンダクタンスを比較し、

70%以上上昇した場合を著しく効果あり、

50%以上70%未満上昇した場合をやや効果あり、

50%以下の場合を効果なし、

と判定し、その結果を表Ⅳに示す。

(以下余白)

表 IV

効 果	評 価	実 施 例			
		8	9	10	11
しっとり感	著しく効果あり やや効果あり 効果なし	5 0 0	5 0 0	5 0 0	5 0 0
きめの 細やかさ	効果あり 効果なし	4 1	4 1	5 0	5 0
角質層の ターンオーバー (日)		14	14	13	13

しっとり感及びきめの細やかさはそれぞれの評価を行なった人数で表示してある。

一方、皮膚のきめの細やかさはレプリカ法で観察した。シリコンラバーを皮膚に密着させて皮膚の表面像をとり、次いでこのシリコンラバーにエポキシ樹脂を流し込み反転像を得た。この反転像の表面に表面粗さ試験機を走査させて皮膚状態を調べた。そして皮膚表面の起伏の大きいほど、皮膚のきめが細やかであると判定した。

14～16日であるが、老化した皮膚においては18日前後に延びる。

表IVより明らかなように、実施例クリームを使用した場合には、老化した皮膚に比較し、ターンオーバーが短くなり、細胞代謝機能を活性化していることが理解される。

以下にその他の実施例を示す。いずれも前記同様の使用試験の結果、肌あれの防止及び改善に優れた効果を示し、しかもターンオーバーが短くなることが観察された。

実施例 12

白色ワセリン	40.0 g
セタノール	18.0 g
ビオチン-β-シトステリル エステル	2.0 g
セスキオレイン酸ソルビタン	5.0 g
ラウロマクロゴール	0.5 g
パラオキシ安息香酸エチル	0.1 g

同様に、全パネルの顔面のレプリカ像をとり顔面の左右を比較し、明らかに右顔面の方が起伏が大きかった場合を効果ありと判定し、明確な差の認められなかった場合を効果なしと判定し、その結果を前記表IVにまとめている。

この試験により、クリームに添加したビオチンエステルは皮膚のしっとり感、きめの細やかさの改善に対して優れた効果を発揮することが認められた。

また、角質層のターンオーバー測定はダンシルクロライド法で観察した。すなわち、ダンシルクロライドを白色ワセリン中に5重量%配合した軟膏をつくり前記パネルの前腕部の皮膚に24時間閉塞貼付し、角質層にダンシルクロライドを浸透結合させる。その後同じ部位に1日2回以上（少なくとも朝夕）クリームを塗布し、毎日ダンシルクロライドの蛍光を測定し、その蛍光が消滅するまでの日数を皮膚角質層のターンオーバーとした。

測定結果は各パネルの日数の平均値で示した。

なお、通常の皮膚角質層のターンオーバーは、

パラオキシ安息香酸ブチル	0.1 g
精製水	26.3 g

(製造法)

白色ワセリン、セタノール、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、ビオチン-β-シトステリルエステル、ラウロマクロゴール、及びセスキオレイン酸ソルビタンを水浴上80℃で溶解し、この溶液にかきまぜながら80℃に加熱した精製水を徐々に加える。加熱を止め、かきまぜながら室温まで冷却して吸水軟膏を得た。

実施例 13

95%エチルアルコール8gにビオチンピリジン-3-メタノールエステル0.5g、ポリビニルピロリドン0.05g、オレイルアルコール0.1g、ポリオキシエチレンモノオレエート1.2g、香料0.2g、パラオキシ安息香酸メチルエステル0.1g、少量の酸化防止剤、少量の色素を混合溶解した。これをグリセリン5gを精製水84.85gに溶解したものの中に攪拌添加して

肌あれの改善効果のある化粧水を得た。

実施例 14

セチルアルコール 1.2 g、スクワラン 10 g、ワセリン 2 g、ビオチンオレイルエステル 3.0 g、パラオキシ安息香酸エチルエステル 0.2 g、グリセリンモノステアレート 1 g、ポリオキシエチレン (20 モル付加) モノステアレート 1 g、ポリオキシエチレン (20 モル付加) モノオレエート 1 g 及び香料 0.1 g を 70℃ で加熱混合溶解し、ジブロピレングリコール 5 g、ポリエチレングリコール 1500 2 g、トリエタノールアミン 0.2 g、精製水 73.3 g を 75℃ で加熱溶解させた。

両者を混合して乳化し、ホモジナイザーにより乳化粒子を整えて冷却し、W/O 型の肌あれ改善効果のある乳液を得た。

実施例 15

ジブロピレングリコール 5 g、トリエタノール

及び精製水 73.9 g を 80℃ で加熱溶解した中に攪拌添加し、室温まで冷却して肌あれ改善効果のある乾燥被膜型パックを得た。

実施例 17

95%エチルアルコール 5 g にポリオキシエチレンソルビタンモノオレート 1.2 g、アルギン酸ナトリウム 0.1 g、コンドロイチン硫酸ナトリウム 0.2 g、ヒアルロン酸 0.1 g、ビタミン E アセテート 0.1 g、グリチルリチン酸モノアンモニウム塩 0.1 g、パラオキシ安息香酸エチルエステル 0.1 g、ビオチンオクチルエステル 0.1 g 及び適量の色素を混合し、これをグリセリン 5 g 及び精製水 88.0 g を混合溶解した中へ攪拌添加して肌あれ改善効果のある美容液を得た。

養毛料

次に、本発明にかかる養毛料の実施例について説明する。

アミン 0.5 g、粉末着色料 10 g、香料 0.1 g、パラオキシ安息香酸エチルエステル 0.2 g、少量の酸化防止剤及び精製水 59.7 g を混合し、均一に分散させて 75℃ に加熱した。この中へステアリン酸 1.2 g、セチルアルコール 0.3 g、流動パラフィン 20 g、ビオチン-d l -α-トコフェリルエステル 1.0 g、ポリオキシエチレンオレイン酸エステル 2 g を混合溶解し 75℃ に保ったものを徐々に添加し反応乳化を行ない、冷却しながら攪拌して肌あれ防止効果のあるファンデーションを得た。

実施例 16

95%エチルアルコール 8 g に 1,3-ブチレングリコール 5 g、ポリオキシエチレン (20 モル付加) モノオレエート 1.5 g、ビオチン-2-エチルヘキシルエステル 0.3 g、パラオキシ安息香酸エチルエステル 0.2 g、香料 0.1 g、少量の色素を混合溶解し、ポリビニルアルコール 10 g、ポリエチレングリコール 2000 1 g、

(養毛効果試験 I)

まず、本発明にかかる養毛料の養毛効果を調べるため、次のような養毛効果試験を行なった。

養毛効果試験 I は毛周期の休止期にある C3H/HeNCrJ マウスを用い、小川らの方法で (ノーマルアンドアブノーマル エピダーマルディファレンティエーション [Normal and Abnormal Epidermal Differentiation], M. Seiji 及び I.A. Bernstein 編集、第 159~170 頁、1982 年、東大出版) により実験を行なった。すなわち、マウスを 1 群 10 匹とし、バリカン及びシェーバーでマウスの背部を剃毛し、それぞれの試料を一日一回 0.1 ml ずつ塗布した。各試料の養毛効果はマウス背部の発毛部分を測定して面積比によって比較し、50%発毛率にかかる日数で示した。被験試料は 2 W/V% 99.5% (和光試薬特級) エタノール溶液とし、被験物質を含まない 99.5% エタノールを比較対照とした。

表 V

被験物質	濃度 (w/v%)	50%発毛日数 (日)	促進日数 (日)
(対照物質) 99.5%エタノール	100	31	---
本 発 明 化 合 物 バイオチン n-オクチルエステル	2	18	13
オレイルエステル	2	17	14
2-デシルテトラ デシルエステル	2	18	13
β -シトステリル エステル	2	20	11
ビリジン-3- メタノールエステル	2	13	18
d l- α - トコフェリルエステル	2	13	18

表Vより明らかなように、本発明化合物はいずれも優れた発毛効果を有しているという結果が得られた。

(発毛効果試験Ⅱ)

次に、18～42才男性40名による脱毛防止

表 VI

組 成	試料(1)	試料(2)	試料(3)	試料(4)
イオン交換水	46	46	46	48
95%エタノール	50	50	50	50
硬化ヒマシ油E040モル 付加物	2	2	2	2
バイオチンオレイルエステル	2	---	---	---
バイオチンビリジン-3- メタノールエステル	---	2	---	---
バイオチン-d l- α - トコフェリルエステル	---	---	2	---

発毛効果は、発毛料使用前後の洗髪時脱毛本数の変化で判定した。被験者は試料1～試料4の計4種類の各々の群毎に10名とした。測定期間は4ヵ月とし、最初の2ヵ月間は発毛料無塗布の期間、後半の2ヵ月間を発毛料塗布期間とし、この間2日おきに洗髪し、一週間に一度抜毛を回収しその本数を数えた。各期間の抜毛本数は、発毛料

効果試験について説明する。

用いた試料は、本発明化合物バイオチンオレイルエステル(試料1)、バイオチンビリジン-3-メタノールエステル(試料2)、バイオチン-d l- α -トコフェリルエステル(試料3)、及び薬剤無添加比較試料(試料4)であり、各試料は表VIの組成に従って製造した。

すなわち、95%エタノールに薬剤、硬化ヒマシ油E040モル付加物を溶解し、イオン交換水を加えて得られる透明液状発毛料である。各組成物の濃度は重量%で示してある。

(以下余白)

無塗布の2ヵ月間、計8回の抜毛本数と、発毛料塗布の2ヵ月間、計8回の抜毛本数を、それぞれの期間毎にまとめ、その平均値を一回当りの抜毛本数とした。

効果の判定は、それぞれの期間の平均値の差から次のように表示した。

++ : 抜毛本数が70本以上減っており、著しい効果を認めた。

+ : 抜毛本数が40本以上減っており、かなりの効果を認めた。

± : 抜毛本数が10本以上減っており、やや効果ありといえた。

- : 脱毛本数の減少が10本未満であり、効果ありとはいえない。

この結果を表VIIに示した。

(以下余白)

表 VII

		効 果				
		++(人)	+(人)	+-(人)	-(人)	合計人数(人)
試 料	(1)	4	3	1	2	10
	(2)	5	4	1	0	10
	(3)	4	5	1	0	10
	(4)	0	0	2	8	10

この結果は、本発明にかかる養毛料の養毛効果が優れていることを示している。また使用テストの期間中40名のパネル全員に副作用は認められなかった。

次に各種配合の実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明する。いずれも前記同様の使用試験の結果、優れた養毛効果、脱毛防止効果を示した。

ポリオキシエチレンソルビタンモノラウリン酸	
エステル(E040)	2.0
ポリオキシエチレンラウリルエーテル	
(E020モル)	1.0
95%エタノール	10.0
ビオチンn-オクチルエステル	0.1
イオン交換水	76.7
香料	適量
色素	適量
防腐剤	適量
(製造法)	

イオン交換水にグリセリン、プロピレングリコールを加え、室温下に溶解する(水相部)。一方エタノールに残りの成分を加え溶解し、これを水相部に加えて可溶化し、濾過して養毛料を得た。

実施例20

ワセリン	10.0
流動パラフィン	25.0

実施例18

ビオチンオレイルエステル	0.5
95%エタノール	77.0
イオン交換水	21.48
硬化ヒマシ油E040モル付加物	1.0
ヒノキチオール	0.01
ビタミンEアセテート	0.01
香料	適量
色素	適量

(製造法)

95%エタノールに、ビオチンオレイルエステル、ヒノキチオール、ビタミンEアセテート、硬化ヒマシ油E040モル付加物、香料、色素を添加し攪拌溶解させ、次いでイオン交換水を添加、混合して透明液状の養毛料を得た。

実施例19

グリセリン	5.0
プロピレングリコール	5.0
オレイルアルコール	0.2

微ロウ	3.0
固型パラフィン	4.0
オリーブ油	5.0
A ステアリン酸	2.0
ポリオキシエチレンセチルアルコール	
(E040)	2.0
ソルビタンモノステアレート	1.0
ビオチン-d11-α-トコフェリル	
エステル	3.0
香料	適量
防腐剤	適量

B ポリエチレングリコール1500	2.0
トリエタノールアミン	1.0
イオン交換水	42.0
色素	適量

(製造法)

A相を70~75℃にて均一に溶解し、あらかじめ調整しておいたB相を加えて攪拌し、得られる

エマルジョンを冷却して、クリーム状の養毛料を得た。

実施例 2 1

A	鯨ロウ	2. 0
	セタノール	1. 0
	ワセリン	3. 0
	スクワラン	7. 0
	ポリオキシエチレンモノステアレート	
	(EO 30 モル)	3. 0
	ソルビタンモノオレエート	2. 0
	ビオチン-3-ニコチノール	
	エステル	1. 0
	香料	適量
B	防腐剤	適量
	グリセリン	5. 0
	イオン交換水	76. 0
	色素	適量

ヘキサメタリン酸ソーダ	0. 05
イオン交換水	51. 05

(製造法)

A相を加熱溶解し、B相を加熱溶解混合物を加えホモミキサーにて乳化してクリーム状養毛料を得た。

[発明の効果]

以上説明したように、本発明によれば、以下の効果を奏する。

請求項1記載のビオチンエステルによれば、各種基剤への溶解性を大幅に向上させることができる。

請求項2記載の皮膚外用剤によれば、前記ビオチンエステルを含むこととしたので、適切な量を配合することが可能となり、優れた肌あれ防止・改善効果を得ることができる。

請求項3記載の養毛料によれば、前記ビオチンエステルを含むこととしたので、適切な量を配合

(製造法)

A相及びB相をそれぞれ80℃に加熱溶解し、同温度で両成分を混合乳化し、攪拌しながら室温まで冷却して乳液状の養毛料を得た。

実施例 2 2

A	流動パラフィン	5. 0
	ビオチン-2-デシルテトラデシル	
	エステル	3. 0
	ワセリン	5. 5
	EO (20 モル) - 2-オクチル	
	ドデシルエーテル	3. 0
	ビタミンEアセテート	0. 05
	プロピルパラベン	0. 3
	香料	0. 05
B	グリセリン	7. 0
	ジプロピレングリコール	20. 0
	ポリエチレングリコール4000	5. 0

することが可能となり、優れた養毛効果を得ることができる。

出願人 株式会社 資生堂

代理人 弁理士 岩橋 祐司

第1頁の続き

⑤Int.Cl. ⁹			識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/415			ADA	7475-4C
⑫発明者	佐藤	之紀	神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地	株式会社資生堂研究所内
⑫発明者	川尻	康晴	神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地	株式会社資生堂研究所内
⑫発明者	北村	謙始	神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地	株式会社資生堂研究所内
⑫発明者	石野	章博	神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地	株式会社資生堂研究所内